Summary

Aldehydes or ketone semicarbazones and semicarbazides, when heated with dimethylglyoxime and hydrochloric acid, give specific red to reddish purple coloration. A minute amount of the sample or one drop of its ethanolic solution is added with one drop of 3 w/v% hydrochloric acid solution of dimethylglyoxime and heated in a water bath. Thiosemicarbazones and thiosemicarbazides do not give this coloration but the concurrent presence of *o*- or *p*-hydroxybenzaldehydes and alkoxybenzaldehydes results in red to reddish purple coloration, and the same in semicarbazones and semicarbazides results in far more sensitive coloration than in the case of dimethylglyoxime alone. A minute amount of the sample or one drop of its ethanolic solution, added with one drop of 3 w/v% hydrochloric acid solution of dimethylglyoxime and one drop of 10 w/v% ethanolic solution of vanillin is heated in a water bath by which, either immediately or after 5 minutes, red to reddish purple coloration appears.

(Received June 8, 1955)

306. 村上信三, 竹本常松, 鄭 然昌, 醍醐皓二*, 高木信也** : 海人草有効成分の研究 (第 10 報***) α -アロカイニン酸について

Shinzo Murakami, Tsunematsu Takemoto, Zensho Tei, Koji Daigo*, and Nobuya Takagi** : Studies on the Effective Principles of *Digenea simplex* Ag. X. On α -Allokainic Acid.

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka,* and Shiraishi Pharmaceutical Industries, Ltd**.)

著者等はカイニン酸の結晶母液から mp 237~238°(decomp), $[\alpha]_D^{15}$: +6.7°(c=3.006, 水), 組成 $C_{10}H_{15}O_4N$ の無色針状又は柱状結晶を分離した。本品はカイニン酸¹⁾, β -カイニン酸²⁾ 及び α -イソカイニン酸³⁾ と混融して明らかに融点降下を示す。本品のニヒドリソール反応はカイニン酸に比べて弱い。明らかに黄色を呈し, Feigl⁴⁾等のニトロプルシドソーダ及びアセトアルデヒドによる脂肪族第二級アミンの呈色反応は深青色を呈する。なお本品を水溶液として無水酢酸で酢化すれば mp 185°, $[\alpha]_D^{25}$: -38.1°(c=2.628, 水) の N-アセチル化合物 (II) が得られる。又本品は水に溶けて酸性を示し, 赤外線吸収スペクトルでは 5.80 μ に COOH, 6.13 μ に COO⁻ の吸収が認められ, 非水滴定値も二塩基性酸のそれによく一致する。本品は過マンガン酸カリ, ブロムを速かに消費し, テトラニトロメタンで黄色を呈し明らかに不飽和性を示し, 赤外線吸収スペクトルでは 11.12 μ に置換基を有する末端ビニル基の存在を示す吸収が認められる。以上の点から著者等は本品を新物質と見做し, はじめ T-酸 (T-acid) と仮称していたが, 後に森本⁵⁾ は本品及びカイニン酸を特定の条件下でオゾン酸化して同一のメチルケトン体**** が得られることからその平面構造はカイニン酸と同じく 2-カルボキシ-3-カルボキシメチル

* Hotarugaike, Toyonaka, Osaka-fu.

** Dainihon-machi, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

*** 第 9 報, 村上, 竹本, 鄭, 醍醐: 本誌 75, 869(1955).

1) 村上, 竹本, 清水: 本誌 73, 1026(1953); 村上, 竹本, 鄭, 醍醐: 本誌 74, 560(1954).

2) 森本: 本誌 75, 901, 906(1955).

3) 森本: 本誌 75, 928, 932(1955).

4) Feigl, et al.: Microchim. Acta. I, 138(1937).

5) 森本: 本誌 75, 937(1955).

**** 比較的低温で注意して操作すればこれとは異なる mp 213°(decomp), $[\alpha]_D^{25}$: -17.5°(c=2.4, 水), 組成 $C_9H_{13}O_5N$ のメチルケトン体得られる。

Fig. 1. Coloration with Ninhydrin.

— α -Allokainic acid,

- - - Kainic acid (1/3,000 M).

α -Allokainic acid— Dihydro- α -alkokainic acid.- - - Dihydro- α -isokainic acid.

Isokainic acid

— Derived from α -Allo-kainic acid.

- - - Derived from Kainic acid.

Fig. 2. Infrared Spectra (in Nujol)

-4-イソプロベニルピロリジンであるべきことを指摘し、正式に α -アロカイニン酸(α -allokainic acid)と呼ぶことを提唱した。著者等も α -アロカイニン酸 (I) を水素化して得られる mp 249~250°(decomp) のジヒドロ化合物はジヒドロ- α -イソカイニン酸 (III) に全く一致すること及び α -アロカイニン酸 (I) を塩酸処理して得られる mp 253°(decomp), 組成 $C_{10}H_{15}O_4N$ の無色短柱状結晶はカイニン酸 (IV) から同様にして誘導される α -イソカイニン酸 (V) に全く一致することとを認め前掲の構造を支持する結果を得ている。又 α -アロカイニン酸を無水酢酸と加温して酢化し、次にアルカリで鹼化すれば mp 240°(decomp), $[\alpha]_D^{25} : -21.1^\circ (c=1.420, \text{水})$, 組成 $C_{10}H_{15}O_4N$ で α -アロカイニン酸と混融して明らかに融点降下を示す β -アロカイニン酸 (VI) が無色短柱状結晶として得られる。なお α -アロカイニン酸による蛔虫臨床駆除実験では未だ少数例ではあるが明らかに排虫が認められた。

本研究に当り御助言と御援助を賜わった武田薬品工業株式会社研究所の方々と並びに元素分析を実施された本学福田 穰講師に深謝する。

実 験 の 部

α -アロカイニン酸 (I) カイニン酸を徹底的に析出させた結晶母液に酢酸銅溶液を加え、生ずる沈澱を集め水に浮遊させ硫化水素で脱銅。母液を濃縮放置すれば結晶を得。これを水から再結晶, mp 237~238°(decomp), $[\alpha]_D^{25} : +6.7^\circ (c=3.006, \text{水})$ の無色柱状結晶。得量はカイニン酸の 1/100~1/500 量である。本品は結晶水を含有せず。カイニン酸, β -カイニン酸, α -イソカイニン酸と夫々混融して明らかに融点降下を示す。 $C_{10}H_{15}O_4N$ 計算値 C 56.32, H 7.09, N 6.57, 分子量 213.23, 実験値 C 56.59, H 6.81, N 6.62, 分子量 (非水滴定法) 209.16。本品の水溶液は酸性を呈し、またニンヒドリンと加温して $\lambda_{max} : 400 \text{ m}\mu$ (E. 0.230) の黄色を呈する。 Rf 0.50 $\pm$ 0.02 (ブタノール, 酢酸, 水=4:1:1, 東洋濾紙 No. 50), 濾紙電気泳動値+55 (0.02 M Sørensen 磷酸塩緩衝液, pH 7.0, 600 V, 0.5-1.0mA, 3 時間)。本品は酢酸鉛で沈澱せず, 塩基性酢酸鉛, 酢酸銅, 硫酸銅で沈澱する。また過マンガン酸カリ, ブロムを直ちに脱色し, テトラニトロメタンで黄色を呈する。

N-アセチル- α -アロカイニン酸 (II) α -アロカイニン酸 (I) 0.5 g を水 40 cc に溶かし, 氷水で冷却しながら無水酢酸 5 cc を徐々に加える。1 夜放置後減圧濃縮, mp 184° の結晶 0.4 g を得。水から再結晶すれば mp 185°, $[\alpha]_D^{25} : -38.1^\circ (c=2.628, \text{水})$, 結晶水を含有する無色骸子状結晶。本品は N-アセチル- α -カイニン酸 mp 161° 及び N-アセチル- β -カイニン酸 mp 201° と夫々混融して明らかに融点の降下を示す。 $C_{12}H_{17}O_5N$ 計算値 C 56.46, H 6.71, N 5.49, 実験値 C 56.66, H 6.78, N 5.50。

ジヒドロ- α -アロカイニン酸 (III) α -アロカイニン酸 (I) 0.13 g を水 15 cc に溶かし, 10%パラジウム炭 0.1 g を加え水素化。16.6 cc の水素 (1 mol として計算量 13.7 cc) を吸収して反応は終了。触媒を濾別し, 母液を濃縮すれば結晶を得。水から再結晶, mp 249~250°(decomp), $[\alpha]_D^{25} : -19.8^\circ (c=3.02, \text{水})$ の無色針状結晶。本品は結晶水を含有せず。過マンガン酸カリ, ブロムを直には脱色せず, テトラニトロメタンで呈色せず。ジヒドロ- α -イソカイニン酸 mp 250°(decomp) と混融して融点降下を示さず, 赤外線吸収スペクトルも両者全く一致する。 $C_{10}H_{17}O_4N$ 計算値 C 55.80, H 7.96, N 6.51, 実験値 C 55.58, H 8.06, N 6.61。

α -イソカイニン酸 (V) α -アロカイニン酸 (I) 1.5 g に 20%塩酸 10 cc を加え, 水浴上で 2 時間加温。後塩酸を減圧蒸発し, 少量の水を加えて再び減圧蒸発。残留物を 50 cc の水に溶かし, 少量の酸化銀を加えて振り塩素イオンを完全に除去。母液を硫化水素で脱銀し, 水浴上で 15 cc まで濃縮。これに 7%酢酸銅溶液 25 cc を加え水浴中で漸時加温すれば沈澱を生ずる。これを濾取し水に浮遊させ硫化水素で脱銅, 蒸発濃縮すれば粗結晶 0.2 g を得。これを水から再結晶, mp 253.5°(decomp), $[\alpha]_D^{25} : +5.8^\circ (c=2.7, \text{水})$ の無色短柱状結晶。本品は結晶水を含有せず, 水に溶けて酸性を呈し, ニンヒドリン反応は橙色を帯びた黄色を呈する。 Rf 0.50 $\pm$ 0.02 (ブタノール, 酢酸, 水=4:1:1, 東洋濾紙 No. 50)。本品は酢酸鉛では沈澱せず, 塩基性酢酸鉛, 酢酸銅, 硫酸銅で沈澱。また過マンガン酸カリ, ブロムを直ちに脱色し, テトラニトロメタンで黄色を呈す。本品はカイニン酸を塩酸で処理して得られる α -イソカイニン酸と混融して降下せず, また両者の赤外線吸収スペクトルも完全に一致。 $C_{10}H_{15}O_4N$ 計算値 C 56.32, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 56.19, H 7.04, N 6.40。

β -アロカイニン酸 (VI) α -アロカイニン酸 (I) 1.8 g に無水酢酸 20 cc を加え沸騰水浴上で 1 時間加温した後減圧濃縮し, 残留物に水を加え減圧濃縮し放置するも反応成績体は結晶化しない。そこで 20%苛性ソーダ溶液 20 cc を加え 15 時間沸騰水浴中で加温。後希硫酸で中和し, 酢酸銅飽和溶液を加え放置すると銅塩が析出。これを濾取, 水洗後水に浮遊させ硫化水素で脱銅する。母液を蒸発濃縮すると mp 238° の粗結晶 0.25 g を得。水から再結晶すれば mp 240°(decomp), $[\alpha]_D^{25} : -21.1^\circ (c=1.420, \text{水})$, 結晶水を含有する無色板状または骸子状結晶。本品は α -アロカイニン酸, カイニン酸及び β -カイニン酸と混融して明らかに融点降下を示す。 $C_{10}H_{15}O_4N$ 計算値 C 56.32, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 56.10, H 6.85, N 6.73。

α -アロカイニン酸による蛔虫臨床駆除実験 対象 昭和 30 年 1 月, 大阪市所在児童福祉施設博愛社収容児童 186 名を直接塗抹法により検便し 43 名の蛔虫卵陽性者 (23.1%) を認めた。うち 4 名を本実験の対象に選んだ。

投薬 医師橋本節氏監督の下に α -アロカイニン酸結晶 20 mg を夕食 2 時間 30 分後即ち 19 時 30 分に清水で正確に服用させた。この際下剤は使用しなかつた。

実験観察 服薬者の全排便を服薬翌朝から 5 日間漏れなく便器に採取, 排虫の有無, 雌雄別及び体長等を綿密に観察記録した。なお服薬 2 週間後の再検便により虫卵陰転状況をも調査した。

成績: 服薬者中 10 歳の女子では翌朝 9 時即ち服薬 13 時間 30 分後に体長 20 cm の雌虫 1 隻, 続いて 15 時即ち服薬 19 時間 30 分後に体長 25 cm の雌虫 1 隻計 2 隻の排虫が認められた。また 6 歳の男子では翌々日の 12 時 40 分即ち服薬 41 時間 10 分後に体長 20 cm 及び 25 cm の雌虫 2 隻の排虫が認められた。その他の者では排虫が認められなかつた。以上の成績をまとめると Table I のようになる。

Table I. Treatment of Ascariasis by α -Allokainic Acid

No.	Name	Sex	Age	Before examination	Elapsed day and expelled worms						After examination
					1st	2nd	3rd	4th	5th	Total	
1	K.Y.	♂	6	+		2				2	+
2	Y.H.	♀	10	+						0	+
3	M.E.	♀	10	+	2					2	+
4	Y.T.	♀	11	+						0	+

大阪大学薬学部

Summary

A substance clearly different from kainic acid was isolated from *Digenea simplex* Ag. as colorless needles or prismatic crystals, m.p. 237~238°(decomp.), $[\alpha]_D^{25}$: +6.7°, $C_{10}H_{15}O_4N$. This substance should formally be called α -allokainic acid. The acid was derived to N-acetyl- α -allokainic acid (II), m.p. 185°, dihydro- α -allokainic acid (dihydro- α -isokainic acid)(III), m.p. 249~250°(decomp.), α -isokainic acid (V), m.p. 253°(decomp.), and β -allokainic acid (VI), m.p. 240°(decomp.).

(Received June 8, 1955)

307. 村上信三, 竹本常松, 鄭 然昌, 醍醐皓二: 海人草有効成分の研究 (第 11 報)

α -アロカイニン酸の構造について

Shinzo Murakami, Tsunematsu Takemoto, Zensho Tei, and Koji Daigo:

Studies on the Effective Principles of *Digenea simplex* Ag. XI.Structure of α -Allokainic Acid.

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka)

森本¹⁾は α -アロカイニン酸及びカイニン酸を特定の条件下でオゾン酸化して同一のメチルケトン体が得られることより, α -アロカイニン酸はカイニン酸と同一平面構造即ち 2-カルボキシ-3-カルボキシメチル-4-イソプロペニルピロリジンであるべきことを指摘している。

又著者等も前報で α -アロカイニン酸及びカイニン酸を塩酸で処理して何れからでも α -イソカイニン酸が得られること及び接触還元により α -アロカイニン酸からも α -イソカイニン酸からも同一のジヒドロ化合物が得られることより前掲の構造を支持する旨報告しておいた。今般著者等は別の方法で α -アロカイニン酸の構造を更に検討し得た。即ち α -アロカイニン酸 (I) 又はジヒドロ- α -アロカイニン酸 (II) を亜鉛末乾留すれば bp₁₃ 64° の油状物質の傍ら mp 157° の黄色鱗片状結晶が得られる。油状物質は赤外線吸収スペクトル測定の結果 β -イソブ

1) 森本: 本誌 57, 937(1955)